

# Diálisis y Trasplante

## Síndrome de Nefritis Tubulointersticial y Uveítis (Síndrome TINU), en el diagnóstico de Fiebre de Origen desconocido

Elena Borrego García<sup>1</sup>, Andrés Ruiz-Sancho<sup>2</sup>, Lourdes García Castillo<sup>3</sup>, David Vinuesa García<sup>4</sup>.

1. FEA Nefrología. Complejo Hospitalario de Granada.

2, 4. FEA Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Granada.

3. FEA Medicina Familiar y Comunitaria. Centro Salud " Mirasierra". Granada.

### Palabras Clave

**Síndrome TINU  
uveítis  
inflamación granulomatosa**

### Resumen

El síndrome de nefritis túbulointersticial y uveítis( TINU) está caracterizado por una nefritis tubulointersticial aguda con curso favorable y una uveítis crónica recidivante. Muchos de los pacientes con síndrome TINU son adolescentes y mujeres jóvenes, con un rango entre 9-74 años.

La infiltración renal túbulointersticial la constituye básicamente linfocitos T activados( células T-helper) y pueden aparecer granulomas en el riñón y en cualquier otra localización.

La patogenia del síndrome TINU aún no está clara, pero la inmunidad mediada por células jugar un papel importante. Algunos estudios sugieren que la nefritis tubulointersticial y la uveítis tienen en común una patogenia inmunológica.

Reportamos un caso de síndrome TINU en una mujer joven que debutó inicialmente con sintomatología inespecífica e hizo que se retrasara el diagnóstico.

### **Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU syndrome) in the diagnosis of fever of unknown origin.**

### Abstract

Tubulointerstitial nephritis and uveitis( TINU) syndrome is characterized by acute tubulointerstitial nephritis with a favourable course and chronic recurrent uveitis. Most of the patients with TINU syndrome are adolescents and young women (range 9 to 74 year).

Renal tubulointerstitial infiltrates are primarily composed of activated lymphocytes, among which the helper/inducer T-cell subset is reported to be predominant and TINU syndrome can be associated with granuloma in kidney or in another localization.

The pathogenesis of TINU syndrome remains unclear, but cell-mediated immunity, could play a large role. In addition, some studies suggest that uveitis and tubulointerstitial nephritis have a common immunological pathogenesis.

We report a case of TINU syndrome in a young woman. Initially debuted with nonspecific symptomatology and this was the cause of a delay in the diagnosis.

### Keywords

**TINU syndrome,  
uveitis  
granulomatous inflammation.**

## Introducción

El síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (síndrome TINU), descrito por primera vez en 1975 por Dobrin<sup>1</sup> es un diagnóstico poco frecuente con algo más de 150 casos descritos en la literatura<sup>2</sup>. Se caracteriza por una nefritis tubulointersticial aguda y una uveítis fundamentalmente anterior y bilateral que afecta predominantemente a mujeres jóvenes<sup>2,3</sup>. Entre los síntomas generales inespecíficos destaca: fiebre, pérdida de peso, astenia, malestar, sudoración y dolor abdominal<sup>4</sup>.

## Caso Clínico

Mujer de 29 años con antecedentes personales de Poliposis colónica familiar, colecistectomía por litiasis biliar y tres embarazos a término. Acudió a urgencias por un cuadro de dolor abdominal y fiebre de hasta 39°C, valorada por Cirugía que descarta abdomen agudo, fue ingresada para estudio. En la anamnesis por órganos y aparatos refirió dolor abdominal, fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso de hasta 10 Kg en los dos meses previos.

En la exploración física presentó una tensión arterial de 100/60 mmHg, temperatura de 38.2°C. Afectación del estado general. No rigidez de nuca, no déficit neurológico. Orofaringe normal. No adenopatías en su economía. Auscultación cardiorespiratoria normal. El abdomen era doloroso a la palpación profunda en hipocondrio, flanco y fosa iliaca derecha sin signos de irritación peritoneal, sin otras alteraciones. Ausencia de artralgias o mialgias y cefalea. Tampoco refería molestias oculares.

Hemocultivos negativos. Serología para virus hepáticos, VIH, CMV, Toxoplasma, Leishmania, Brucella, Salmonella, Rickettsias, Coxiella negativas. ANA, ANCA, anticuerpos antiendomisio y antigliadina negativos. No presentaba el gen de la Marenustrina.

Resto de parámetros analíticos (tabla 1).

La radiografía de tórax, la ecografía abdominal, y la TAC abdominal fueron normales. Se realizó endoscopia digestiva alta y colonoscopia que no encontraron alteraciones. Durante el ingreso presentó un deterioro de la función renal llegando a cifras de Creatinina de 2.9 mg/dl. Asimismo comenzó con clínica de enrojecimiento, dolor ocular y visión borrosa. La exploración oftalmológica reveló uveítis anterior bilateral. Se realizó biopsia renal que mostraba infiltrado inflamatorio crónico en el intersticio de carácter difuso e intensidad moderada, consistente en células linfoides con ocasionales eosinófilos, algunas células plasmáticas y macrófagos. Atrofia tubular leve y focal y cierto grado de fibrosis. En la inmunofluorescencia positividad leve mesangial para Ig M+ y C'3+ en membranas basales de algunos túbulos. Nefritis tubulointersticial de intensidad moderada.

Se inició tratamiento con colirio de dexametasona, bolus de metilprednisolona 500 mg durante 3 días y posteriormente prednisona a dosis de 1 mg/kg día y pauta descendente. Tras esto quedó asintomática con cifras de creatinina de 1.02 mg/dl. Ha permanecido 6 meses de tratamiento sin presentar empeoramiento de la función renal ni nuevos episodios de uveítis.

## Discusión

Los síntomas iniciales de presentación de este caso fueron los síntomas generales de fiebre y dolor abdominal que retrasaron el diagnóstico de la entidad. La presentación como una fiebre prolongada sin diagnóstico hace que podamos enmarcar esta entidad en el esquema diagnóstico de Fiebre de Origen Desconocido, cuyas causas clásicas pueden ser: neoplasias, infecciones, enfermedades colagenovasculares (lupus eritematoso sistémico, arteritis temporal, poli-mialgia reumática, enfermedad de Still del adulto, vasculitis y otras enfermedades del colágeno), misceláneas (enfermedades granulomatosas, fiebre medicamentosa, tromboembolismo pulmonar, mixoma auricular, embolismos oculares y renales, fiebre mediterránea familiar, eritema multiforme, displasia fibromuscular, enfermedad de Fabry, enfermedad de Behcet, enfermedad de Whipple, hipertrigliceridemia, síndrome hiper-IgD, fiebre periódica asociada al receptor TNF, enfermedad de Muckle-Wells, urticaria familiar por frío, enfermedades del SNC, fiebre simulada, linfadenopatía angioinmunoblástica, enfermedad de Kawasaki, post-IAM, entre otras) e idiopáticas.

Tabla 1

	DATOS		VALOR		
	PREVIOS	AL INGRESO	MÁXIMA ALTERACIÓN	AL ALTA	SEGUIMIENTO
Hb( gr/dl)	12.9	12.7	11.2	12.3	12.5
Leucocitos ( x10 <sup>3</sup> /μL)	9.72	11.87	12.10	8.52	6.75
Neutrófilos( %)	50.3	81	85	60	58.2
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	319	317	355	315	318
PCR( mg/dl)	1.4	8.6	28	4.2	1.7
Urea ( mg/dl)	17	40	56	31	24
Creatinina ( mg/dl)	0.64	1.75	2.9	1.43	1.02
Orina	NORMAL	Indicios de proteínas y células epiteliales	Indicios de proteínas y células epiteliales	Indicios de proteínas	NORMAL

El tratamiento del síndrome TINU se fundamenta en el uso precoz de los corticoesteroides, siendo además la rápida respuesta a estos un índice de buen pronóstico. Los episodios de recurrencia de la uveítis son más frecuentes que los de la afectación renal y suelen responder adecuadamente al tratamiento estándar. En general, se subraya el buen pronóstico del síndrome TINU. Sin embargo son factores de mal pronóstico: edad, niveles altos de creatinina en el momento del diagnóstico, ERC previa, recaídas del fallo renal, leucocituria importante o elevación de los marcadores de inflamación, sin tener relación con el pronóstico los datos histológicos de la biopsia renal.

Actualmente se desconoce la etiopatogenia de este síndrome. Diversos investigadores han encontrado una correlación con determinados antígenos de histocompatibilidad (HLA - DRB1\*05, HLA-DRB1\*01 y HLA DQA1\*01)<sup>5</sup>, así como la mediación de la respuesta inmune celular y la presencia de autoanticuerpos<sup>6</sup> hacen que este síndrome se encuadre como enfermedad autoinmune. No hay claridad sobre cuáles son las manifestaciones iniciales de esta síndrome. Diversos estudios enmarcan a la afectación ocular como la primera manifestación<sup>2,3</sup>, en otros destacan la afectación renal<sup>4</sup> y otras descripciones destacan la instauración progresiva de síntomas inespecíficos al inicio de la enfermedad, apareciendo posteriormente la uveítis y la nefritis<sup>7</sup>. El escaso número de estudios, 82 publicaciones en Pub Med buscando con "TINU Syndrome" desde 1985 hasta la fecha, hace difícil afirmar con claridad las manifestaciones iniciales del síndrome. Aunque los estudios retrospectivos más amplios dan preferencia a las manifestaciones oculares<sup>2,3</sup>, en las descripciones de casos

clínicos predominan las manifestaciones generales como inicio del síndrome<sup>7</sup>. Dada la diversidad en su presentación se debería tener en cuenta en el algoritmos diagnóstico de Fiebre de Origen desconocido.

## Bibliografía

- 1 Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. A new syndrome. *Am J Med.* 1975; 59: 325-333.
- 2 Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced recognition, treatment, and prognosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Ophthalmology.* 2007; 114: 995-999.
- 3 Goda C, Kotake S, Ichiishi A, Namba K, Kitaichi N, Ohno S. Clinical features in tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140: 637-641.
- 4 Kadanoff R, Lipps B, Khanna A, Hou S. Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU): A Syndrome Rheumatologists Should Recognize: A Case Report and Review of the Literature. *J Clin Rheumatol.* 2004; 10:25-27.
- 5 Levison RD, Park Ms, Rikkens SM, Reed EF, Smith JR, Martin TM et al . Strong Associations between Specific HLA-DQ and HLA-DR Alleles and the Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Invest Ophthalmol.* 2003; 44: 653-657.
- 6 Abed L, Merouani A, Haddad E, Benoit G, Oligny L, Sartelet H. Nephrol Dial Transplant. Presence of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23 (4): 1452-1455. Disponible en <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm890>.
- 7 Iglesias Oliva L, Sanz de Castro S, Arias Rodríguez MA, Fernando del Val Bernal J. Nefritis tubulointersticial aguda asociada a uveítis (síndrome TINU): descripción de dos casos. *Med Clin (Barc).* 2000; 115:158-9